



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی آسیب شناسی

عنوان:

بررسی بروز MMP-2 و MMP-9 و ارتباط آنها با بیان HER-2 , grading و staging سرطان معده
در نمونه های گاسترکتومی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان افضلی پور در سال ۱۳۹۳

استاد راهنما:

دکتر الهام جعفری

استاد مشاور:

دکتر شهریار دبیری

نگارش:

دکتر سمیه صفی نژاد

خرداد ۱۳۹۹



Kerman University of Medical Sciences
And Health Systems

Thesis To receive a doctorate in pathology

Title:

**Evaluation of MMP-2 and MMP-9 incidence and their relationship with
HER-2 expression, grading and staging of gastric cancer in gastrectomy
samples of patients referred to To Afzalipour Hospital in 2014**

Supervisor:

Dr.Elham Jafari

Advisors:

Dr.Shahriar Dabiri

Research and writing:

Dr.Samie Safinejad

2020

فهرست مطالب:

۵.....	چکیده فارسی
۸.....	چکیده انگلیسی
۱.....	فصل اول:
۱.....	مقدمه
۲.....	۱-۱- اپیدمیولوژی سرطان معده :
۳.....	۱-۲- ماتریکس متالوپروتئینازها :
۴.....	۱-۳- مارکر HER-2/neu:
۵.....	فصل دوم:
۵.....	مروری بر مطالعات انجام شده
۱۲.....	۲-۱- هدف اصلی طرح :
۱۲.....	۱-۱-۲- اهداف فرعی طرح :
۱۳.....	۲-۲- اهداف کاربردی طرح :
۱۳.....	۲-۳- فرضیات یا سؤالات پژوهش
۱۵.....	فصل سوم:
۱۵.....	مواد و روش ها
۱۶.....	۳-۱- ویژگی های بیماران و نمونه ها :
۱۶.....	۳-۲- مطالعه ایمونوهیستوشیمی :
۲۰.....	۳-۳- روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن
۲۱.....	۳-۴- روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها :
۲۱.....	۳-۵- ملاحظات اخلاقی :
۲۲.....	فصل چهارم :
۲۲.....	نتایج
۳۳.....	فصل پنجم:
۳۳.....	بحث و نتیجه گیری
۳۴.....	۵-۱- بحث
۵۴.....	۵-۲- نتیجه گیری:
۵۴.....	۵-۳- پیشنهادات:
۵۵.....	منابع و مآخذ

فهرست جداول و اشکال

جدول ۱-۳: معیار DAKO برای رنگ پذیری غشا توسط مارکر HER2	۱۷
تصویر ۱-۳: immunostaining مارکر HER2 (درجه صفر) بزرگنمایی *۱۰۰	۱۷
تصویر ۲-۳: immunostaining مارکر HER2 (درجه ۱+) بزرگنمایی *۱۰۰	۱۸
تصویر ۳-۳: immunostaining مارکر HER2 (درجه ۲+) بزرگنمایی *۱۰۰	۱۸
تصویر ۴-۳: immunostaining مارکر HER2 (درجه ۳+) بزرگنمایی *۱۰۰	۱۸
تصویر ۵-۳: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی MMP-2 (منفی) بزرگنمایی *۱۰۰	۱۹
تصویر ۶-۳: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی MMP-2 مثبت در بزرگنمایی *۱۰۰	۱۹
تصویر ۷-۳: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی MMP-9 منفی در بزرگنمایی *۱۰۰	۱۹
تصویر ۸-۳: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی MMP-9 مثبت در بزرگنمایی *۱۰۰	۲۰
جدول ۱-۴: فراوانی Her2/ neu	۲۳
جدول ۲-۴: فراوانی MMP-2	۲۳
جدول ۳-۴: فراوانی mmp-9	۲۳
جدول ۴-۴: ارتباط MMP-9 و MMP-2	۲۴
جدول ۵-۴: بررسی ارتباط her-2 با mmp-2 و mmp-9	۲۴
جدول ۶-۴: فراوانی (درصد) متغیرها	۲۷
جدول ۷-۴: فراوانی (درصد) متغیرها در موارد HER-2 مثبت و HER-2 منفی	۲۹
جدول ۸-۴: فراوانی (درصد) متغیرها در موارد mmp-2 مثبت و mmp-9 مثبت	۳۰
جدول ۹-۴: ارتباط MMP-2 و MMP-9 با مارکر HER-2	۳۲

چکیده فارسی

مقدمه:

سرطان معده، سومین عامل مرگ ناشی از سرطان پس از سرطانهای ریه و کولورکتال می باشد. از نظر شیوع نیز سرطان معده پنجمین سرطان شایع در جهان می باشد. در ایران، سرطان معده شایعترین سرطان آقایان می باشد. در سالهای اخیر چندین بیومارکر جهت یافتن ارتباط بالینی آنها در مدیریت و درمان سرطان معده مورد بررسی قرار گرفته اند که شناخته شده ترین آنها بیومارکر her2/neu میباشد. بیان her2 میتواند بر تکثیر سلولهای تومورال و مهاجرت آنها اثر گذار باشد. با توجه به اینکه بیان her2 در سرطان معده در مطالعات مختلف اثبات شده است، مهار گیرنده آن با استفاده از روش تارگت تراپی و داروی تراستوزوماب، میتواند یک هدف درمانی امیدوارکننده باشد. با وجود مطالعات و بررسی های متعدد روی her2/neu و اثرات آن در ویژگیهای کلینیکی و پاتولوژیک موثر در پیش آگهی سرطان معده، هنوز نتایج دقیقی ارائه نشده و نیازمند مطالعات بیشتر میباشد.

بیومارکرهای دیگری که در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته اند، ماتریکس متالوپروتئینازها به ویژه MMP-2 و MMP-9 هستند که اثر گذاری آنها بر مهاجرت، متاستاز و آنژیوژنز سلولهای توموری مشخص شده است. بیان آنها در سرطان معده در مطالعات متعدد، گزارش شده است و همچنین بیان شده که در پروگنوز سرطان معده نقش موثری دارند ولی هنوز به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل شناخته نشده اند. انجام مطالعات بیشتر مانند مطالعه حاضر میتواند در شناختن نقش ماتریکس متالوپروتئینازها در پیش آگهی سرطان معده موثر باشد.

روش کار:

در این مطالعه گذشته نگر ۴۸ نمونه معده که به علت آدنوکارسینومای ثابت شده (طبق جواب پاتولوژی) تحت جراحی قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفتند که هم شامل توتال و هم پارشیل گاسترکتومی بودند. نمونه ها از فروردین سال ۹۳ تا اسفند ۹۶ از بخش پاتولوژی بیمارستان افضل پور جمع آوری شده و تمام اطلاعات بیماران اعم از سن، جنس، نوع تومور، درگیری لنفاوی سائز تومور و ... از پرونده بیمار موجود در

سیستم HIS بیمارستان افضلی پور به صورت کاملاً محرمانه جمع آوری شده است. کلیه اطلاعات در جداولی ثبت شدند.

لامهای مربوط به بیماران جمع آوری شده و توسط پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفت و محل مناسب جهت رنگ آمیزی نشانه گذاری شد. سپس با استفاده از آنتی بادی های پلی کلونال علیه MMP-2 , her2 و MMP-9 با متد ایمونوهیستوشیمی رنگ آمیزی شدند. سپس بر اساس معیارهای مناسب Score داده شدند. در نهایت داده ها در جداولی جمع آوری شده و با نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ مورد تحلیل و ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها :

میزان کلی her2/neu در جمعیت مورد مطالعه ۱۰.۴٪ برآورد شد ، همچنین میزان مثبت شدن MMP-2 و MMP-9 در این مطالعه به ترتیب ۵۸.۳٪ و ۵۰٪ مشاهده شد . ارتباط بین این سه بیومارکر با سن و جنس بیماران ، سائز و محل تومور ، ساب تایپ ، درگیری عروق و درگیری غدد لنفاوی ، عمق تهاجم و stage تومور معنادار نبود .

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج بدست آمده و عدم وجود ارتباط بین یافته های کلینیکی و پاتولوژیکی سرطان معده با MMP-9 , MMP-2 و HER-2/neu که با بیشتر مطالعات انجام شده همخوانی ندارد ، پیشنهاد میشود این پژوهش با حجم نمونه بیشتری انجام شود.

کلید واژه: سرطان معده ، HER2/neu , MMP-9 , MMP-2 ، ایمونوهیستوشیمی

چکیده انگلیسی

Abstract:

Background: The relationship between matrix metalloproteinases with clinico-pathological data in gastric cancer were investigated in many countries but in Iran its still unclear. Also the MMPs correlation with HER-2/neu proto oncogene were evaluated for several malignancies but for gastric cancer a few effort was done.

Methods: we investigated MMP-2 ,MMP-9 and HER-2/neu overexpression in 48 gastric patients referring to Afzalipour hospital of Kerman medical university. Immunohistochemistry staining with rabbit polyclonal antibodies was used. Data statistical analysis was done by SPSS software (Version 20.0).

Result: The mean age was 59 years and most of the patients were male(79.2%) and average tumor size was more than 5 centimeter in greatest diameter. Majority of tumors subtyping were intestinal type and located on pyloric and antrum region(43.8%). 87.5% of tumors invade to muscularis propria(T3). MMP-2 ,MMP-9 and HER-2/neu were highly expressed in 58.3%,50% and 10.4% of subjects, respectively. MMP-2,MMP-9 and HER-2 have no relation with any parameters.

Conclusion: According to these results we suggested that further studies with larger sample size can help in assessment of mmps and her2 relation with prognostic factors of gastric cancer.

Key words: matrix metalloproteinase, MMP-2, MMP-9, Her-2, gastric cancer

منابع و مأخذ

References:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. K Zendeheidi. Cancer statistics in IR IRAN in 2018. *Basic and clinical cancer research*. 2019;11(1):1-4.
3. Siegel RL, Miller KD, et al. cancer statistics 2019. *CA cancer J clin*. 2019;69(1):7-34.
4. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38.
5. The EUROCAST study Group. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1990;341:1359-62.
6. Wu MS. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtype, tumor stage and *Helicobacter* infection. *Gastroenterology*. 1997;112:1457-65.
7. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127.
8. Tahara E, Samba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996 Jun;23(3):307-15.
9. Lake JC, Lopez PP. Gastric cancer :diagnosis and treatment options. *American family physician* 2004;69(5):1133-40.
10. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology ,Nine edition. Philadelphia. 2010.
11. Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2000 Dec;10(6):415-33.
12. Kasper G, Glaeser JD, Geissler S, Ode A, Tuischer J, Matziolis G, et al. Matrix metalloprotease activity is an essential link between mechanical stimulus and mesenchymal stem cell behavior. *Stem Cells*. 2007 Aug;25(8):1985-94.
13. Kallori R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumor angiogenesis. *Nat Rev cancer*. 2003;3:422-33.
14. Kessenbrock K1, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010 Apr 2;141(1):52-67.
15. BC Sheu, HC Lien, HN Ho, HH Lin, SN Chow, et al. Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical cancer. *Cancer research*, 2003;63:6537-42.
16. Chan OTM, Furuya H, Pagano I, Shimizu Y, Hokutan K, Dyrskjot L, Oncotarget. Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients. 2017 Sep 6;8(59):99707-99721.
17. Shi Y, An D, Liu Y, Feng Q, Fang X, Pan G, et al. Propoxur enhances MMP-2 expression and the corresponding invasion of human breast cancer cells via the ERK/Nrf2 signaling pathway. *Oncotarget*. 2017 Jul 7;8(50):87107-87123.
18. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018 Sep 27;18(10).
19. Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5287-97.
20. Wu ZY, Li JH, Zhan WH, He YL. Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 May 14;12(18):2941-4.

21. Chu D, Zhang Z, Li Y, Zheng J, Dong G, Wang W, Ji G. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer. *Int J Cancer*. 2011 Aug 15;129(4):887-95.
22. Xia W1, Chen JS, Zhou X, Sun PR, Lee DF, Liao Y, et al. Phosphorylation/cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 is associated with HER2/neu overexpression and provides a novel combination predictor for poor prognosis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3815-24.
23. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL . Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene .*Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
24. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707-12.
25. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989 Aug;7(8):1120-8.
26. Zeillinger R, Kury F, Czerwenka K, Kubista E, Sliutz G, Knogler W, et al. HER-2 amplification, steroid receptors and epidermal growth factor receptor in primary breast cancer. *Oncogene*. 1989 Jan;4(1):109-14.
27. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34: 157-164.
28. He C, Bian XY, Ni XZ, Shen DP, Shen YY, Liu H, Shen ZY, Liu Q. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 2171-2178 .
29. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafe LJ, Tang LH, Shah MA, Al-Batran SE. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; **23**: 2656-2662
30. Baykara M, Benekli M, Ekinici O, Irkkan SC, Karaca H, Demirci U, Akinci MB, Unal OU, Dane F, Turkoz FP, Balakan O, Eser EP, Ozturk SC, Ozkan M, Oksuzoglu B, Sevinc A, Demir N, Harputluoglu H, Yalcin B, Coskun U, Uner A, Ozet A, Buyukberber S. Clinical Significance of HER2 Overexpression in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Gastrointest Surg* 2015; **19**:1565-1571 .
31. Yao Z, Tian M, Wang H, Yao S, Zhao Y, Liu Y, et al. MMP-2 together with MMP-9 overexpression correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in early gastric carcinoma. *Tumor Biology* 2017:1-8.
32. Wang HL, Zhou PY, Zhang Y, Liu P. Relationships between abnormal MMP2 expression and prognosis in gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014 May;29(4):166-72.
33. Zhang QW, Liu L, Chen R, Wei YQ, Li P, Shi Hs, et al. Matrix Metalloproteinase-9 as a Prognostic Factor in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *APJCP* 2012;13:2903-08.
34. Wang G , Wang W, Zhou J, Yang X. Correlation between telomerase activity and matrix metalloproteinase -2 expression in gastric cancer. *Cancer Biomark* 2013;13:21-8.

35. Xu XF, Lin JC, Wu N, et al. Clinical relationship between expression of MMP-2 and TIMP-3 in cardia carcinoma. *Cancer Res Clin* 2010;22:319.
36. Wu JD, Zhuang YZ, Huang MS, et al. Relationship between expression of MMPs in invasiveness and metastasis of gastric carcinoma as well as patients survival. *Practical J Cancer* 2005;20:487.
37. Alakus H, Grass G, Henneken JK, et al. Clinicopathological significance of MMP-2 and its specific inhibitor TIMP-2 in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2008;23:917.
38. Hwang TI, Lee LY, Wang CC, Liang Y, Huang SF, Wu CM. Claudin-4 expression is associated with tumor invasion, MMP-2 and MMP-9 expression in gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2010 Sep;1(5):789-797.
39. Mrena J, J-p Wiksten, S Nordling, A Kokola, A Ristimäki, C Haglund, et al. MMP-2 but not MMP-9 associated with COX-2 and survival in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59:618-623.
40. Peng C, Liu X, Liu X, Li Y. Co-evolution of cancer microenvironment reveals distinctive patterns of gastric cancer invasion: laboratory evidence and clinical significance. *J Transl Med* 2010, 8: 101.
41. Czyżewska J, Guzinska UK, Kemon A, Bandurski R. The expression of matrix metalloproteinase -9 and Cathepsin B in gastric carcinoma is associated with lymph node metastasis, but not with postoperative survival. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 2008;46:57-64.
42. Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Niwa H, et al. Expression of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anti cancer Res*, 2006;26:3579-83.
43. Chen J, Zho HC, Yang RB, Lu Y, Xia YL, et al. Prognostic factor of matrix metalloproteinase-9 in gastric cancer: a meta analysis. *Hepatogastroenterology* 2014;61(130)518-24.
44. Gao H, Lan X, Li S, Xue Y. Relationships of MMP-9, E-cadherin, and VEGF expression with clinicopathological features and response to chemosensitivity in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2017 ;39(5):1-7.
45. Lu X, Duan L, Xie H, Lu X, Lu D, Lu D. Evaluation of MMP-9 and MMP-2 and their suppressor TIMP-1 and TIMP-2 in adenocarcinoma of esophagogastric junction. *Oncotarget and therapy* 2016;9:4343-49.
46. Wang J, Tian X, Wang S, Ma L, Yao J. Correlation between expression of matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase -9 and angiogenesis in gastric cancer. *Clin J cancer Res* 2005;17:283-7.
47. Yang Q, YE ZY, Zhang JX, Tao HQ, Li SG, Zhao ZS. Expression of matrix metalloproteinase 9 mRNA and vascular endothelial growth factor protein in gastric carcinoma and its relationship to its pathological features and prognosis. 2010;293:2012-2019.
48. Zhang S, Li L, Lin JY, Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2003 May;9(5):899-904.
49. Peng Z, Jia J, Gong W, Gao X, Ma P, Jin Z, et al. The association of matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism with gastric cancer risk: A meta analysis. *Oncotarget* 2017;8(58):99024-32.

50. Cheng G, Mei Y, Pan X, Liu M, WU S. Expression of HER-2/c-erbB-2, EGFR protein in gastric carcinoma and its clinical significance. *Open Life Sci.* 2019;14:119-125.
51. Rakhshani N, Kalantari E, Bakhti H, Sohrabi MR, Mehrazma M. Evaluation of HER-2/neu overexpression in gastric carcinoma using a Tissue Microarray. *APJCP* 2014;15:7597-602.
52. Abrahao –Machado LF, Scapulatempo-Neto C. Her-2 testing in gastric cancer :An update. *World J Gastroentrol* 2016;22(19):4619-25.
53. Motoshima s. Prognostic implicationa of HER-2 heterogenicity in gastric cancer .*Oncotarget* 2018;9(10):9262-72.
54. Bang YJ, Van Custem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (TOGA). *Lancet* 2010;376:687-97.
55. Rajkumar T, Stamp GW, Pandha HS, Waxman J, Gullik WJ. Expression of the type1 tyrosin kinasegrowth factor receptors EGF receptors, c-erbB2 and c-erbB3 in blader cancer. *J pathol.* 1996;179(4):381-385.
56. Won Seo K, Jeon T, Kim S Kim S Kim K, Sub B. et al, Epidemiologic study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression in Advanced / Metastatic Gastric Cancer: an Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Tumor Tissue Samples of Gastric and Gastor- Esophageal junction Cancer, *J Gastric Canser.* 2017 Mar; 17 (1): 52-62.
57. Yang S, Zhao Z, Wu R, Lu H, Zhang X, Huan C, et al. Expression and biological relationship of vascular endothelial growth factor –A and matrix metalloproteinase -9 in gastric carcinoma. *Journal of international medical research* 2011;39:2076-85.
58. Bazrafshani M, Pourseiedi B, Rastinnia S, Hosseini F. Evaluation of HER2/ neu gene amplification (duplications) frequency in patients with breast cancer by MLPA method. *JNK MUS* 2016;7(3):519-526.
59. . janbabaee G. Nghshvar F. Farazmand far T. Salhi M. Rashidi M. Study of HER1, Her-2 Over Expression in Locally Advanced Gastric Cancer and Their Correlation with overall survival. *J Mazand Univ Med Sci* 2012. 22(92): 2-7.
60. Abbasi M. Mobin A. Majlesi A. Kamalati N. Monsef A. Expression of HER2/ neu in patients with gastric cancer and its relationship with prognosis. *Journal Ham university Medical Sci* 2009, 15(3): 25-10.
61. C. U. Patne S, Abhilash V, KumarDixit, V, Katiyar R, kumar S, Prakash Singh G, Immunohistochemical Expression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) and p53 in Gastric Adenocarcinoma: A pilot Study from Northern india, *journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017 May;11 (5): EC43-EC45.
62. Rajdurai P, Fatt HK, Ching FY. Prevalence of Her2 positivity and its clinicopathological in localy Advanced/metastatic gastric cancer patients in Malaysia. *J Gastrointest Cancer* 2017;26:1-8.
63. Alvarado- Cabrero l, Gil- Hernandezb S, Ruclas- Pereac A, Villaverde- Montes- Ochoncy J, Medrano –Guzman R. Immunohistochemichal assessment of her2 expression in gastric cancer. A clinicopathologic study of 93 cases. *Cirugia y Cirujanus* 2017;85:504-509.
64. . Kim WH, Gomez- lzquicrdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV. et al. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal junction Cancer: Results of the Large,

Multinational HER- EAGLE study, *Applied immunohistochemistry & Molecular Morphology*: 2018;26(4):239-245.

65. Won Seo K, Jeon T, Kim S Kim S Kim K, Sub B. et al, Epidemiologic study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression in Advanced / Metastatic Gastric Cancer: an Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Tumor Tissue Samples of Gastric and Gastro- Esophageal junction Cancer, *J Gastric Cancer*. 2017 Mar; 17 (1): 52-62.

66. Thu Phan DA, Nguyen VT, Ha Hua TN, Dat Ngo Q, Thao Doan TP, Trung Nguyen S. et al. Her2 status and its heterogeneity in gastric carcinoma of Vietnamese patient. *Journal of pathology and translational study* 2017;51:396-402.

67. Lee LY, Wu CM, Wang C, Yu Js, Liang Y, Huang KH, et al. Expression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer and their relation to Claudin-4 expression. *Histol Histopathol* 2008;23:515-521.

68. Lei Y, Huan J, Zhao Q, Jiang, N. Xu H, Wang Z. et al, The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta- analysis of literature, *World journal of Surgical Oncology* (2017) 15: 68.

69. Gravalos c, et al. Her2 in gastric cancer :a new prognostic factor and a novel *Annals of Oncology* 2008,19(9):1523-9.

70. Shi HZ, wang NY, Huang XH, Zhang KC, et al. Serum her2 as a predictive biomarker for tissue her2 status and prognosis in patient with gastric cancer .*World Journal of Gastroenterology* 2017;23(10):1836.

71. Sreeram S, Chakraborti S, Naik R, Saha D, Radhakrishnan Y, Sridevi HB, et al. HER2 and Helicobacter pylori Status in Resected Gastric Cancers: A Pathological Study of a Gastroenterological Issue. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2017; 11(10).

72 .Hadi AA, Ali El Hindawi AE, Hareedy A, Khalil H, Ashiry RA, Elia S, et al. Her2/neu Protein Expression and Oncogene Amplification in Gastric Carcinoma with Clinico-Pathological Correlation in Egyptian Patients, *Open Access Maced J Med Sci*. 2016; 4(4):535-542.



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

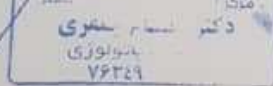
نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر سمیه صفی نژاد

تحت عنوان: بررسی مارکرهای ایمونو هیستوشیمی $mmp-2$, $mmp-9$ و ارتباط آنها با بیان $Her-2$ و $grading$ و $staging$
سرطان معده در نمونه های گاسترکتومی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان افضل پور در سال ۱۳۹۳

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی آسیب شناسی

و تاریخ ۹۹/۳/۲۰ با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوران دفاع و به امینتین نمره ۲۰ مورد تایید قرار گرفت.



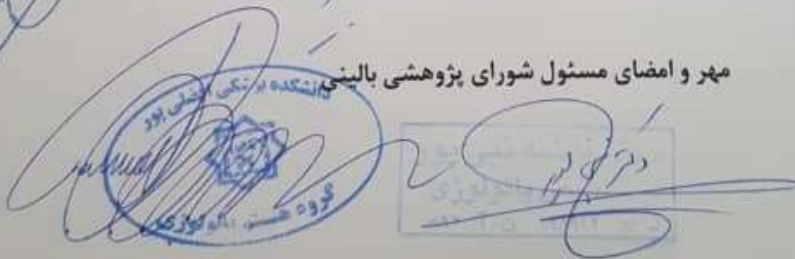
سمت

استاد راهنما

سمت

استاد مشاور

مهر و امضای مسئول شورای پژوهشی بالینی





مرکز آموزش درمانی تخصصی نور

صور تجله دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خاتمه آقای مهدی میرزاد دانشجوی دوره تخصص دانشکده پزشکی
افضل پور با عنوان

Staging سرطان ماریجینال امیوچستوم mmp-9 و mmp-2 و ارتباط آن با HER2 در grading
در ساعت ۸:۳۰ روز سه شنبه تاریخ ۹۹/۳/۲۹ با حضور اعضای محترم هیئت داوران و نماینده شورای پژوهشی
بالتی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

سمت	نام و نام خانوادگی	نمره (از بیست)	مهر و امضاء
استاد(ان) راهنما	<u>دکتر آقا محمدی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر الهام حقیری</u> استاد راهنما نمونه ۷۶۳۱۹
استاد(ان) مشاور	<u>دکتر ادیب</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر ناهید منصفي</u> استاد مشاور نمونه ۷۶۳۱۹
عضو هیات داوران	<u>دکتر جعفری</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر نوری زهرا میرسکای</u> عضو هیات داوران نمونه ۷۶۳۱۹
عضو هیات داوران	<u>دکتر لیلی لیلی</u>	<u>۲۰</u>	<u>دکتر شمس الهادی</u> عضو هیات داوران نمونه ۷۶۳۱۹

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۲۰ (از بیست) مورد تأیید قرار گرفت.

روال برگزاری جلسه دفاع از پایان نامه و صحت مدارک ارائه شده شامل خلاصه مقالات و مقالات استخراج شده از پایان نامه مورد تأیید

اینجانب دکتر محمد علی تهرانی نماینده شورای پژوهشی بالتی می باشد.

دکتر مهر و امضاء
دکتر شمس الهادی
نمونه ۷۶۳۱۹